Journal of Surgery
[Jurnalul de Chirurgie]

Case report Open Access

Sindromul Lynch- principii de diagnostic și tratament

Cijevschi Cristina, Dranga Mihaela, Gavrilescu Otilia, Aulinei Cristina, Barr Camelia, Mihai Cătălina
Clinica I Gastroenterologie Spitalul Clinic de Urgențe „Sf. Spirudon" Iași
Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași

Abstract. Lynch syndrom- diagnostic and treatment. Lynch syndrome is known as an autosomal dominant disease caused by germline mutations in the mismatch repair genes associated with inherited predisposition to develop digestive cancer, especially colorectal cancer (CRC), and urogenital cancers. Professional guidelines recommend routine screening for Lynch Syndrome for DNA mismatch repair genes and microsatellite instability in case of personal and/or familial history CRC and endometrial cancer. The most frequent gene mutations involved in the DNA mismatch repair are MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. The particularity of these types of cancers relies on the occurrence at an early age, the more rapid carcinogenis and by the development of metachronous cancers in the same individual. We report the case of a 49-year-old female patient, with familial and personal history of CRC and endometrial cancer, that was diagnosed with Lynch Syndrome by genetic testing after the diagnostic of endometrial cancer with typical outcome presentation. Early screening for Lynch syndrome in selected patients it is important for establishing the appropriate screening periods, to lower the burden of disease and the mortality. Gynecological and endoscopic close monitoring is recommended in patients presenting MSH2, MLH1 snf MSH6 mutations. The progress of immunohistochemical testing made possible the development of new line of immunotherapy treatment

Keywords: Lynch syndrom, diagnostic,management

Introducere

Sindromul Lynch este o predispoziție genetică autozomal dominantă de a dezvolta pe parcursul vieții cancer colorectal (CCR), cancer endometrial (CE) și alte tipuri de cancer datorită unui defect de reparare a genelor ADN "mismatch repair "-dMMR. Are o incidență de 1 la 250-1000 de persoane, cu prevalență de 2% până la 3% din totalul CCR. (5)

Din 1990, prin progresele studiilor genetice s-au pus în evidență modificări la nivelul unui locus de pe cromozomul 2p.10, tradus prin instabilitatea microsateliților (MSI) în cancerul colorectal nonpolipozic ereditar. Această descoperire a condus în cele din urmă la punerea în evidență a unui defect de reparare a 4 gene ADN. De asemenea, aprofundarea studiilor moleculare au permis dezvoltarea de noi tratamente cu molecule țintite pe modificarea raspunsului sistemului imun. (7)

Din punct de vedere genetic, cancerele incluse în Sindromul Lynch sunt consecința mutațiilor constituționale ale genelor sistemului MMR - MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 și deleții EPCAM acestea prezentând o instabilitate a microsateliților (fenotip MSI). Detectarea acestor anomalii se poate evalua prin analiză

Corresponding author. E-mail: cristina.cijevschi@yahoo.com
Received: January 10, 2024; **Accepted: March** 3, 2024; **Published: March** 31, 2024
Citation: Cijevschi Cristina, Dranga Mihaela, Gavrilescu Otilia, Aulinei Cristina, Barr Camelia, Mihai Cătălina**.** Lynch syndrom- diagnostic and treatment. **[Jurnalul de chirurgie]. 2024; 20(1): 50 - 55, [Article in Romanian]. DOI: 10.22551/JSURG.2024.01.06**
Copyright: © 2024: Cijevschi Cristina et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

imunhistochimică (status MSI) sau prin polymerase chain reaction- PCR (detectarea exprimării proteinelor de suprafață a genelor MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). (6)

Prezentarea cazului

Pacientă L.D., de sex feminin, în vârstă de 49 ani, cunoscută cu adenocarcinom endometrial- operat (histerectomie totală) și radio-chimiotratat, artrită de genunchi drept, cistite repetate, gastrită cronică și două cezariene.

Antecedentele heredocolaterale pun în evidență: tata- accident vascular cerebral, mama- CCR diagnosticat la 56 ani, un unchi cu CCR diagnosticat la 50 de ani, o mătușă cu CE diagnosticat la 40 de ani, o soră cu mezoteliom peritoneal diagnosticat la 37 de ani. (Arbore genealogic Fig. 1.)

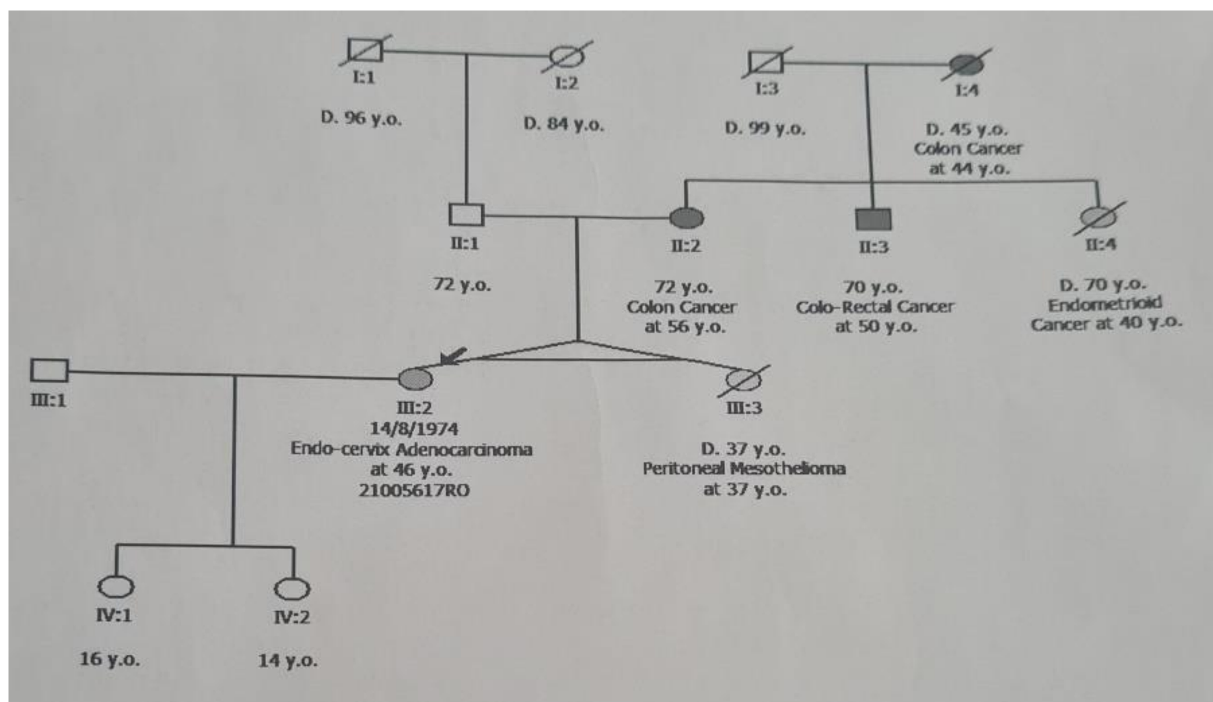


Fig. 1. Arborele genealogic al pacientei, preluat cu acordul pacientei de la Heredigene, Genekor Medical S.A.

Pacienta este adresată consultului gastroenterologic în urma obiectivării prin IRM abdomino-pelvin a unei posibile îngroșări la nivelul colonului ascendent, în apropiere de valva ileo-cecală.

Istoric medical:

Având în vedere antecedentele familiale de CCR cunoscute până la testarea genetică, pacienta a beneficiat de colonoscopii totale începând cu anul 2014, de la vârsta de 40 ani, la fiecare 5 ani, conform recomandărilor internaționale. În 2019, pacienta acuza jenă în hipocondrul drept, meteorism abdominal și constipație, motiv pentru care a fost investigată colonoscopic la acel moment. S-a obiectivat prezența unor hemoroizi interni și externi și a unui pliu hipertrofiat după unghiul hepatic, fără alte modificări. Biopsiile prelevate de la acest nivel au pus în evidență la examenul histopatologic: displazie- formă ușoară.

În 2021, pacienta este diagnosticată cu adenocarcinom endometrial endometrioid de corp uterin, moderat diferențiat pT3aN0. În iunie 2021 se intervine chirurgical prin histerectomie totală radicală tip C2, cu limfadenectomie pelvină. Intervenția este urmată de radioterapie externă și chimioterapie adjuvantă. Este evaluată imagistic prin IRM abdomino-pelvin la fiecare 3 luni fără a se decela semne de recidivă locală sau la distanță.

Testarea genetică efectuata în momentul diagnosticului cancerului de

endometru a pus în evidență prezența mutației genei MLH1, Exon 8, NM_000249:c.677G>T,p.(Arg226Leu), cu o probabilitate de dezvoltare a CCR de 52% până la 82%. (Heredigene, Genekor Medical S.A.)

În ianuarie 2024, pacienta este reevaluată prin IRM abdomino-pelvin, la 7 luni de la ultima explorare imagistică. Investigația nu pune în evidență o recidivă locală sau la distanță, dar identifică o posibilă ingroșare parietală la nivelul colonului ascendent. (Fig. 2)

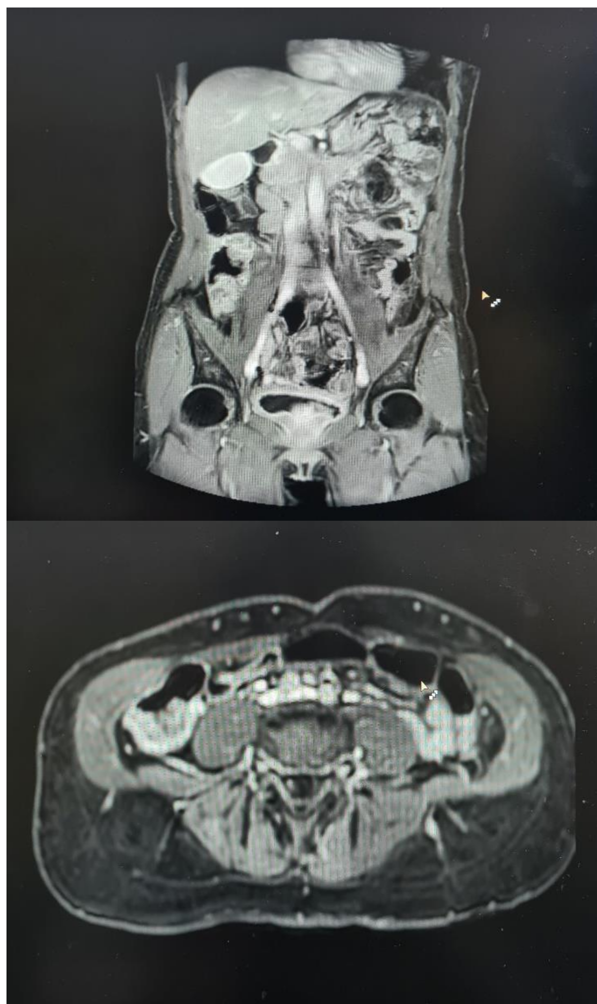


Fig 2. IRM abdomino-pelvin cu evidențierea îngroșării parietale la nivelul colonului ascendent.

Pacienta este programată pe data de 30.01.2024 pentru efectuarea unei colonoscopii, la 5 ani distanță de la precedenta explorare. Se pun în evidență: hemoroizi interni-externi necomplicați; la nivelul colonului transvers, la 7cm de unghiul hepatic- formațiune vegetantă, ulcerată, circumferențială, care ocupă jumătate din lumen și care permite pasajul colonoscopului (biopsie A; Fig. 2.- a,b) iar la nivelul valvei ileo-cecale- o a doua formațiune vegetantă, ulcerată, care ocupă 2/3 din lumen (biopsie B; Fig. 3. a,b). Concluzii: neoplasm colonic sincron, colon transvers - unghi hepatic si valvă ileo-cecală.

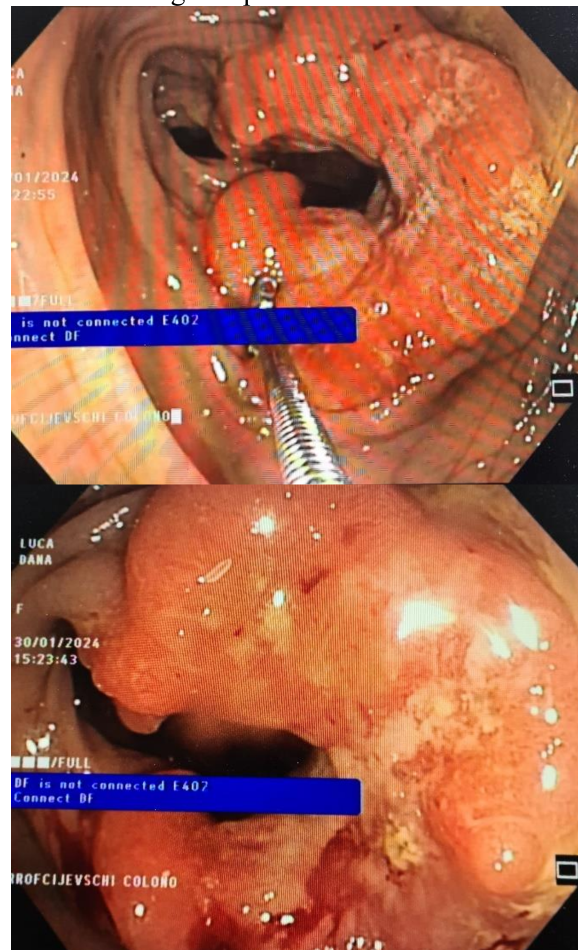
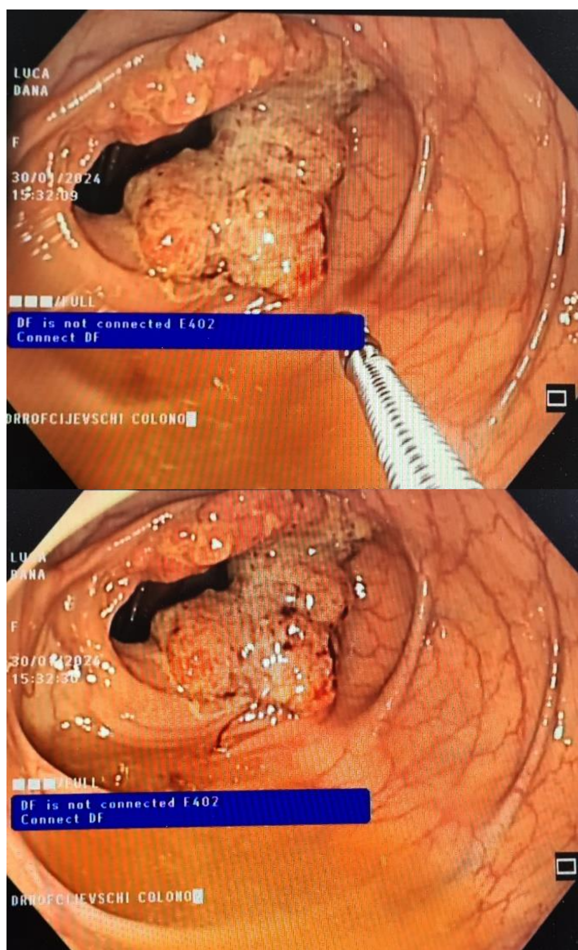


Fig 2. a,b: Formațiune tumorală vegetantă, ulcerată, circumferențială la 7 cm de flexura hepatică.

Fig 3. a,b: Formațiune tumorală vegetantă, ulcerată, ocupând 2/3 din lumen la nivelul valvei ileo-cecale.(vezi mai jos)

J Surgery, an open access
journal ISSN: 1584-9341



Rezultatele histopatologice ale biopsiilor prelevate anterior pun în evidență:

- Biopsie A: adenocarcinom colonic NOS de grad scăzut, ulcerat, infiltrativ cu arhitectură tubulară, stromă desmoplazică moderată și infitrat inflamator limfocitar asociat.
- Biopsie B: fragmente superficiale lipsite de musculara mucoasei dintr-o proliferare epitelială constituită din structuri tubulo-viloase tapetate de epiteliu de tip intestinal cu displazie de grad inalt, cu axe conjunctivo-vasculare congestive și cu marcată fibroză ce sugerează un caracter infiltrativ.

Se face bilanț de extensie prin CT toraco-abdomino-pelvin cu CIV și vizualizare de tub digestiv, se recomandă evaluare multidisciplinară cu consult chirurgical și oncologic.

Discuții

Particularitatea cancerului colorectal (CCR) în Sindromul Lynch, este reprezentată de vârsta tânără de debut, în medie de 45 ani comparativ cu 69 ani în cazul CCR sporadic, există localizări predilecte la nivelul colonului drept, în apropiere de unghiul hepatic (70% din cazuri). CCR sunt metacrone sau sincrone, iar carcinogeneza este accelerată (transformarea carcinomatoasă a adenoamelor se produce în 2-3 ani versus 8-10 ani în cazul CCR sporadice). (3)

Riscul de dezvoltare a cancerelor asociate Sindromului Lynch este mai mare în cazul persoanelor purtătoare de defecte ale genelor MLH1 și MSH2, comparativ cu MSH6 și PMS2. (7) Studiile arată că tumorile care prezintă fenotip MSI sunt caracterizate de un infiltrat limfocitar important, precum și de alte tipuri de celule imunologic active, ceea ce sugerează imunogenicitatea crescută a acestora. (8)

Persoanele purtătoare de defecte ale MSH2 sunt mai susceptibile pentru neoplazii extracolonice (48-61%), față de purtătorii MLH1. Purtătorii de PMS2, prezintă asocieri de adenoame colorectale și glioblastoame, iar purtătorii de variante ale MSH3 pot dezvolta cancere tipice Sindromului Lynch numai în asociere cu variante ale MSH2. Totodată, în cazul mutațiilor bialelice ale MSH3, au fost observate modificări colonice similare cu ale celor din polipoza adenomatoasă familială. (8)

Amintim importanța criteriilor Bethesda revizuite și Criteriile Amsterdam II, elaborate pentru încadrarea pacienților cu antecedente heredocolaterale și/sau personale neoplazice în clasa adecvată de risc, cu recomandarea ulterioară a analizei instabilității microsateliților tumorali (MSI) și a testării genetice. (Tabel I.)

Tabel I. Criteriile Bethesda revizuite și Criteriile Amsterdam II

Criteriile Bethesda revizuite	**Criteriile Amsterdam II (toate criteriile trebuie indeplinite)**

J Surgery, an open access journal ISSN: 1584-9341

CCR diagnosticat la un pacient cu vârsta <50 ani	3 sau mai multe rude diagnosticate cu CCR, CE, cancer de ovar, cancer de intestin subtire, keratoacantom, ureter sau bazinet); și
Prezență sincronă sau metacronă de CCR sau de alte cancere asociate HNPCC*	2 sau mai multe generații succesive sunt afectate, una fiind rudă de gradul I a celorlalte două; și
CCR cu instabilitate microsatelitară înaltă (MSI-H) diagnosticat la un pacient <60 ani	1 sau mai multe rude sunt diagnosticate înainte de vârsta de 50 de ani
CCR la una sau mai multe rude de gradul I cu HNPCC* sau alte tumori asociate HNPCC* diagnosticat înainte de vârsta de 50 de ani	Polipoza adenomatoasă familială trebuie exclusă.
CCR diagnosticat la 2 sau mai multe rude de gradul I sau II cu tumori asociate HNPCC*, indiferent de vârstă	Tumorile trebuie să fie supuse examenului histopatologic.

HNPCC: hereditary nonpolyposis colorectal cancer→ în prezent cunoscut ca Sindrom Lynch.

Debutul screeningului colonoscopic al CCR, conform recomandărilor internaționale în cazul pacienților cu Sindrom Lynch, se face începând cu vârsta de 25 ani, cu repetare la fiecare 1-2 ani până la vârsta de 40 de ani, iar ulterior anual. În cazul antecedentelor heredocolaterale de neoplasm gastric, se recomandă endoscopie digestivă superioară la fiecare 3-5 ani, începând cu vârsta de 30-35 ani și eradicarea infecției cu Helicobacter pylori. (4)

În cazul persoanelor de sex feminin, datorită asocierii frecvente a cancerului endometrial, evaluarea ginecologică se face anual. Se recomandă histerectomie totală în cazul persoanelor purtătoare de mutații MLH1, MSH2 sau MSH6. Eficiența screeningului prin ecografie endovaginală, biopsie endometrială sau dozare de CA125 este incertă. (8)

Diagnosticul CCR în cadrul Sindromului Lynch impune tratament curativ prin hemicolectomie. Noile studii recomandă colectomia totală datorită riscului mare de recidivă tumorală metacronă sau sincronă în următorii ani. Conduita terapeutică chirurgicală rămâne însă a fi stabilită în cadrul unor echipe multidisciplinare și necesită adaptare individualizată de la caz la caz. (2,3)

În scop preventiv, unele studii au dovedit că Aspirina în doză de 600mg/zi, timp de 2 ani, ar avea rolul de diminuare a ratei de transformare a adenoamelor în carcinoame în cazul CCR din Sindromul Lynch, în special în cazul persoanelor obeze. (7)

În cazul prezentat, suspiciunea de Sindrom Lynch a fost confirmată prin rezultatul testelor genetice, iar istoricul personal si heredocolateral demonstrează fiabilitatea criteriilor de diagnostic elaborate:

- 4/5 Criterii Bethesda (conform arborelui genealogic).
- îndeplinește toate Criteriile Amsterdam modificate (conform arborelui genealogic).
- istoric personal de adenocarcinom endometrial.
- testarea genetică confirmă prezența mutației genei MLH1.
- pacienta dezvoltă neoplasm colonic sincron, colon transvers - unghi hepatic si valvă ileo-cecală.

Datorită criteriilor întrunite, pacienta noastră ar fi necesitat control colonoscopic și prin endoscopie digestivă superioară anual, începând cu anul 2021 când a fost confirmată prezența mutației genetice.

În **concluzie**, Sindromul Lynch trebuie suspectat la persoanele cu antecedente neoplazice heredocolaterale si personale la o vârstă tânără. Analiza fenotipului MSI și a mutațiilor genelor sistemului MMR permite stabilirea frecvenței screeningului cancerelor asociate Sindromului Lynch.

Toate aceste măsuri au rolul de a scădea morbiditatea și mortalitatea în cadrul populației cu risc, creșterea calității vieții pacienților și diminuarea costurilor de tratament în stadii avansate (2). Studiile la nivel molecular

J Surgery, an open access journal ISSN: 1584-9341

din ultimii ani, au permis descoperirea unor noi linii de tratament în cancerul colorectal nonpolipozic ereditar. Datorită fenotipului MSI și MSI-H exprimat în cancerele din Sindromul Lynch, pacienții care se încadrează în această categorie pot fi candidați pentru tratamentul cu imunoterapie. (8)

Declarația de conflict de interese. Autorii declară că nu se află în conflict de interese financiare sau non financiare pentru datele și informațiile prezentate în articol. A fost obținut consimțământul informat scris de la pacient pentru publicarea acestui raport de caz și a imaginilor însoțitoare

Bibliografie :

1. Cerretelli, G., Ager A., Arends M.J. and Frayling I.M. *" Molecular pathology of Lynch Syndrome."* Journal of Pathology 250 (5), 2020, pp. 518-531.
2. 2. B. Menahem, A. Alves, J.M. Regimbeau , C. Sabbagh, *"Syndrome de Lynch. Quelle prise en charge en 2019?"*, Journal de Chirurgie Viscérale, Volume 156, Issue 6, December 2019, Pages 543-551 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878788619301213
3. HT Lynch, PM Lynch, SJ Lanspa, CL Snyder, JF Lynch, CR Boland, *"Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramification"s*, Clin Genet. 2009 Jul; 76(1): 1–18. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2846640/
4. Idos G 1, Valle L, *" Lynch Syndrome"*, Book from University of Washington, Seattle, Seattle (WA), 04 Feb 2021 https://europepmc.org/article/NBK/nbk1211
5. Nadine Abu Ghazaleh, Varun Kaushik, Alexandra Gorelik, Mark Jenkins, Finlay Macrae, *" Worldwide prevalence of Lynch syndrome in patients with colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis"*, Genetics in Medicine, Volume 24, Issue 5, May 2022, Pages 971-985 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098360022000302
6. Rishabh Sehgal, Kieran Sheahan, Patrick R. O'Connell, Ann M. Hanly, Sean T. Martin, Desmond C. Winter, *"Lynch Syndrome: An Updated Review"*, *Genes* 2014, *5*(3), 497-507 https://www.mdpi.com/2073-4425/5/3/497
7. Patrick M. Boland, MD1 ; Matthew B. Yurgelun, MD2 ; C. Richard Boland, MD, " Recent Progress in Lynch Syndrome and Other Familial Colorectal Cancer Syndromes", CA CANCER J CLIN 2018;68:217–231 https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.3322/caac.21448
8. Francesca Duraturo, Raffaella Liccardo, Marina De Rosa, Paola Izzo," *Genetics, diagnosis and treatment of Lynch syndrome: Old lessons and current challenges (Review)"*, Oncolocy Letters, January 18, 2019, Pages: 3048-3054 https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2019.9945